Aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

Beiträge zur Pharmakologie des Jods.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität

zu Göttingen

vorgelegt von

August Strangmeyer,
approb. Arzt aus Hildesheim.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Göttingen 1913.
Druck der Dieterichschen Univ.-Buchdruckerei
(W. Fr. Kaestner).

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen vorgelegt am 17. März 1913.

Referent: Herr Privatdozent Dr. O. Loeb.
Korreferent: Herr Professor Dr. Heubner.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Meinen lieben Eltern.

Es besteht kein Zweifel, daß dem Jod und seinen Verbindungen in der Therapie eine große Bedeutung zukommt.

Die Geschichte zeigt, daß schon im 13. Jahrhundert Carbo spongiae marinae gegen Kropf angewandt wurde. (1). Nach der Entdeckung des Jods als Bestandteil der Schwammkohle (Tyfe 1819) kam es bald zu ausgedehnter Anwendung. Schon vorher waren durch den Genfer Coindet das Jod und die Jodalkalien zur Behandlung von Struma, Skrofulose, Drüsentumoren und Syphilis in die Therapie eingeführt worden. In den nächsten Jahren wurden auch andere Erkrankungen, wie Gelenkleiden, chronische Entzündungen, Exsudate der verschiedensten Körperhöhlen der Jodtherapie unterworfen, und in den letzten Jahrzehnten wird von ihr auch bei Bronchitis, Asthma und vor allem Arteriosklerose ein ausgedehnter Gebrauch gemacht. Ihr günstiger Einfluß gerade bei letzter Krankheit ist neuerdings immer wieder, wie z. B. von Krehl, betont worden.

In der Literatur hat die Frage der Jodwirkung im Organismus die verschiedenste Beurteilung gefunden. Wohl allgemein nahm man die Bildung von elemen-

tarem Jod an. Da aber das freie Jod sich sofort wieder an Eiweiß bindet, so ist bis jetzt der experimentelle Nachweis dieser Zersetzungshypothesen nicht gelungen.

Binz 2.) stellte die Theorie auf, daß die Zersetzung unter dem Einfluß des durch das Protoplasma aktivierten Sauerstoffs im Verein mit der Kohlensäure stattfinde.

Kämerer 3.) schreibt dem Blutsauerstoff eine zersetzende Wirkung zu.

Buchheim 4.) war ähnlicher Meinung, während später die Indifferenz des Blutsauerstoffs bewiesen wurde. Buchheim und Sartisson 5.) sprachen dann von einer Abspaltung des Jods aus Jodalkalien durch Nitrite bei Gegenwart von Kohlensäure. Zu gleicher Annahme gelangten Ehrlich 6.), Röhmann und Malachowski 7.). Auch Binz 8.) nahm eine Mitwirkung der Nitrite an.

Anten 9.) konnte die Nitrithypothese nicht stützen. Er prüfte den Einfluß des Kaliumnitrats und fand, daß durch dieses Salz das Auftreten des Jodismus nicht begünstigt wurde, daß es aber die Jodausscheidung förderte. Er erklärte dies durch die rein diuretische Wirkung, denn durch Chlornatrium trat ebenfalls vermehrte Ausscheidung ein. Von der Voraussetzung ausgehend, daß zur Jodabspaltung durch Nitrite eine saure Reaktion der Schleimhaut notwendig wäre, hatten Röhmann und Malachowski vorgeschlagen, diese durch Natriumbikarbonat in eine alkalische umzuwandeln. Anten nahm nun 0,5 g Natriumbikarbonat, aber der Jodschnupfen trat zu gleicher Zeit und mit gleicher Intensität auf wie beim Versuch ohne Alkali. Man wird

aber auch die Nitrite schon allein aus dem Grunde nicht allgemein für die Zersetzung in Anspruch nehmen können, weil sie nicht in allen Geweben nachgewiesen sind.

Der folgende Versuch läßt erkennen, daß durch die Injektion einer ziemlich hohen Natriumnitritdosis die Jodnatriumwirkung nicht beeinflußt wird.

Ein Hund von 6,1 kg erhielt in 8 Minuten am 4. I. 1911 27 ccm einer 20 %igen Jodnatriumlösung, d. i. 0,88 g pro kg, intravenös. Es trat nur vorübergehende Müdigkeit auf, weitere Erscheinungen fehlten. Nach 14 Tagen erhielt er dieselbe Dosis intravenös und gleich darauf 0,2 g Natriumnitrit subcutan. Mehrfaches Erbrechen. Nach 20 Stunden wiederum 0,2 g Natriumnitrit subcutan. Mehrfaches Erbrechen, sonst keine Erscheinungen.

Über die Pharmakologie des Jods wissen wir das Folgende. Das Jod hat enge Beziehungen zur Schilddrüse, deren physiologische Wirksamkeit sicher zum Teil durch die Kreislauf und Stoffwechsel beeinflussende jodhaltige organische Substanz, das Jodthyreoglobulin Oswalds, bedingt ist. Ferner ist nachgewiesen worden, daß die Verteilung des zugeführten Jodions eine gesetzmäßige ist und sich unter pathologischen Verhältnissen in bestimmter Weise ändert. (Loeb [10.), Loeb und Michaud 11.), 12.)] v. d. Velden [13.);] Takemura [14.)]) Weiter sind die Ausscheidungsverhältnisse nach Zufuhr von Jodion (siehe Hefter) 15.) wie verschiedener Jodverbindungen (Bröking, [16.)] u. a.) studiert worden. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Wirkungsweise zugeführter Jodverbindungen geschenkt. Man nimmt an, daß die Jodalkalien durch die Salzwirkung und indirekt durch Steigerung des Jodgehalts und damit der inneren Sekretion der Schilddrüse wirken. Durch

die Bildung organischer Jodverbindungen ist ebenfalls eine Änderung im Zellstoffwechsel möglich. Vielleicht spielt daneben die Ionenwirkung eine Rolle (Winternitz [17.)], Heubner [18.)], Heffter [15.)])

Die experimentelle Erforschung des Jodproblems ist nun von verschiedenen Seiten angreifbar. So kann man hoffen, aus dem Studium der Giftwirkung, das an und für sich schon Interesse bietet, auch gewisse Rückschlüsse auf die therapeutische Wirkungsweise zu ziehen.

Um Beiträge zur Kenntnis der Jodwirkung geben zu können, habe ich mir die Aufgabe gestellt, erstens die toxikologischen Versuche von Boehm und Berg, 19.) auf die noch im einzelnen zurückzukommen ist, zu wiederholen und möglichst zu ergänzen, zweitens die Verteilung einiger therapeutisch in Betracht kommender Jodfettsäurederivate zu studieren und drittens zunächst orientierende Versuche über das Verhalten der Schilddrüse zu verschieden konstituierten Jodverbindungen vorzunehmen.

Die einzelnen Abschnitte sollen getrennt behandelt werden. Wir beginnen mit der Giftwirkung großer Jodnatriumdosen.

I. Über die Giftwirkung des Jods.

Die bekannten Versuchsresultate von Boehm 19.) und Binz 2.) sind von späteren Untersuchern oft nachgeprüft und zum Teil ergänzt worden. Sie bilden noch immer den Grundstock bei allen Betrachtungen der Toxikologie des Jods.

Boehm und Berg geben an, daß bei Hunden die

Dosis von 0,76—0,80 g Jodnatrium pro kg innerhalb 12—36 Stunden sicher tötet. Die Tiere verhalten sich 6—8 Stunden wie gesunde, abgesehen von ein- bis zweimaligem Erbrechen. Dann stellen sich Mattigkeit und Schwäche und die Erscheinungen einer mehr oder weniger hochgradigen Dyspnoe ein, und die Tiere gehen schließlich an Lungenödem zugrunde. Die Sektion ergibt reichliche pleuritische Exsudate und Oedeme in den unteren Lungenpartieen.

Sgalitzer 20.) glaubt, diese Angaben in der Hauptsache bestätigt zu haben. Die Giftempfindlichkeit von Kaninchen fand er verschieden groß. Nur in 14 % beobachtete er bei dieser Tierart nach hohen Jodnatriumdosen pleuritische Exsudate, (die auch nach Trousseau und Wallace beim Menschen nach Gebrauch großer Jodkaliumdosen auftreten sollen). Durch vorübergehende Jodnatriumgaben konnte die Jodfestigkeit der Kaninchen für eine spätere Dosis gesteigert werden. Leberverfettung fand er in 69 % seiner Vergiftungsversuche. Die kleinste von ihm beobachtete tödliche Dosis betrug 0,81 g Jodnatrium pro kg. Gewöhnlich gab er 1 g pro kg — also schon bedeutend höhere Dosen als Boehm und Berg angeben — zweimal täglich intravenös, worauf der Tod innerhalb von 1—6 Tagen eintrat.

Im folgenden soll die Frage nach der Höhe der intravenös gegebenen tödlichen Dosis des Jodnatriums einer näheren Betrachtung unterzogen werden. Insbesondere auch deshalb, weil die Versuchsresultate Sgalitzers keineswegs konstante sind.

Schon vor Jahren wurden in den Hefftерschen Instituten zu Bern und Marburg durch Herrn Privatdozenten Dr. Loeb Versuche über die Wirkung intravenös

zugeführter hoher Jodnatriumdosen ausgeführt, auf deren weitere Bearbeitung aber damals verzichtet wurde, da die Untersuchungsresultate zu wechselnd und zu wenig durchsichtig waren.

Meine Versuche an Kaninchen ergaben folgendes: ein Tier überstand die intravenöse Dosis von 0,9 g Jodnatrium pro kg Körpergewicht ohne wesentliche Erscheinungen, zwei bekamen je 1 g pro kg und zwei je 1,5 g Jodnatrium auf 1 kg, worauf nur vorübergehend leichte Erscheinungen von Benommenheit und Lähmungen beobachtet wurden.

Offenbar sind Kaninchen gegen Jodnatrium sehr resistent, da auch Sgalitzer, wie erwähnt, nur in etwa 14 % der Fälle das typische Vergiftungsbild eintreten sah.

Bei drei Katzen riefen intravenöse Dosen von 0,93; 0,96 und 0,97 g pro kg nur leichte Lähmungserscheinungen hervor.

Versuche an Hunden ergaben dann, daß die von Boehm und Berg beschriebene Wirkung keineswegs konstant zu erwarten ist. Der folgende Versuch zeigt mit besonderer Deutlichkeit, wie beträchtlich die von Boehm angegebene tödliche Dosis überschritten werden kann, ohne daß die charakteristischen Krankheitserscheinungen eintreten.

Versuch I. Einem weiblichen Hunde (gelbweiße Terrierart) von 5,8 kg Gewicht wurden am 5. V. 1911 abends 5 Uhr 60 ccm einer 10 %igen Jodnatriumlösung, also 1,03 g pro kg, intravenös injiciert. Am nächsten Tage machte das Tier einen durchaus kranken Eindruck, erholte sich aber bis zum 8. soweit, daß es eine Injektion von 90 ccm einer 10 %igen Jodnatriumlösung d. i. 1,55 pro kg, erhalten konnte. Nach 1½ Stunden trat einmaliges Erbrechen auf. Am 9. fraß der Hund wieder.

Perkussion am 10. ohne Resultat. Am 12. zeigte das Tier in seinem Wesen nichts Auffälliges mehr. Am 15. wurden dann um 6^{45} 80 ccm einer 15 %igen Jodnatriumlösung, also 2,06 g pro kg, innerhalb von 7 Minuten injiciert. Die Analtemperatur betrug nach Einführung der Kanüle 40,6° und stieg während der Injektion um 0,3 Grad. Die Pulszahl war 64, Schlagfolge nicht immer regelmäßig. Die bald eintretende „Narkose" war schon nach 27 Minuten so tief, daß der anfangs sehr bissige Hund auf grobe Reize nicht mehr reagierte. Zeitweilig bestand Streckkrampf in den Vorderbeinen (Salzwirkung). Etwa 5 Stunden nach der Injektion war das Tier sehr unruhig bei leichter Narkose; auf Reizung klonische Zuckungen; Dyspnoe. Nach ca. 10 Stunden erhielt es etwa 400 ccm Wasser mit der Magensonde; da dies zum größten Teil erbrochen wurde, bekam es sofort noch 200 ccm. Der Hund war am 16. morgens nur noch wenig benommen, sein Befinden hatte sich wesentlich gebessert. Am 16. mittags 12^{5} machte er auf Berührung keine Abwehrbewegungen mehr, es bestand geringes Zittern. Die Temperatur betrug am 16. V. $3^{1}/_{2}$ Uhr nachmittags 38,7°. Der Hund erhielt 300 ccm Wasser, von dem nichts mehr erbrochen wurde. Der Gang war taumelnd. Auf der Höhe der Atmung und oft auch während der Dauer der Einatmung war am ganzen Körper ein feines Muskelzittern zu beobachten, das 7 Uhr abends nicht mehr vorhanden war. Der Hund machte 20 Atemzüge in der Minute, 8 Uhr abends schlief er. Im Urin war Eiweiß. Am 17. lag er, ohne besonders auffällige Symptome zu bieten, im Käfig; im Urin war noch Eiweiß. Am 21. wurde eine Zunahme des Körpergewichts von 1,1 kg gefunden. An diesem Tage erhielt der Hund abends 332 ccm einer 5 %igen Jodnatriumlösung, d. i. 2,42 g pro kg, intravenös in 28 Minuten injiciert. Es erfolgte bald mehrmaliges Erbrechen von Mageninhalt mit reichlicher Schleimbeimengung. Am nächsten Tage lag der Hund in einem narkoseähnlichen Zustand, hustete hin und wieder und war gegen Berührung sehr empfindlich. Mittags wurden ca. 120 ccm und nachmittags 150 ccm Wasser gegeben, ebenso am 23. vor- und nachmittags. Abends (23. V.) wurde der Hund tot im Käfig gefunden.

Sektionsbefund: Im rechten Pleuraraum ca. 2 ccm Eiter, Abceß im r. Unterlappen, der hepatisiert ist. Im l. Pleuraraum ca. 0,5 ccm Eiter, Mittellappen hepatisiert. Im Enddarm leichte Ecchymosen. (Oft normaler Befund bei Hunden.) In der Leber verfettete Stellen, sonst Befund ohne Besonderheiten.

Im gesammelten Urin wurden 5,68 g Jodnatrium wiedergefunden, also nur 34 % der zugeführten Menge.

Dieser Versuch bestätigt also die obige Angabe in vollstem Maße. Schon die erste Injektion, bei der ca. 1,0 g Jodnatrium pro kg verwandt wurde, übersteigt die tödliche Dosis Boehms von 0,76—0,8 g. Weiter hat der Hund aber noch 1,5 g und 2,06 g pro kg vertragen und sogar 2,4 g pro kg wenigstens 53 Stunden lang überstanden, ohne die typischen Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Selbst wenn man mit Sgalitzer eine Herabsetzung der Giftempfindlichkeit bis zu einem gewissen Grade annehmen will, so zwingen diese Resultate doch zu dem Schlusse, daß die absolut tödliche Dosis bedeutend höher liegen muß, als sie von Boehm angegeben wurde.

In diesem Sinne sind auch folgende Versuche an Hunden zu beurteilen, die ein vollständig negatives Resultat lieferten.

Versuch[1])	II—VIII. (L)	0,78—0,80 g	JNa	pro	kg
„	IX. „	0,80	„	„	„
„	X. „	0,88	„	„	„
„	XI.	0,88	„	„	„
„	XII.	0,89	„	„	„
„	XIII.	0,90	„	„	„
„	XIV.	0,90	„	„	„
„	XV.[2])	0,93	„	„	„
„	XVI.	1,80	„	„	„

Wir sahen also in 16 Versuchen bei Dosen von 0,78—2,06 g Jodnatrium pro kg ein negatives Resultat.

1) Wird auf Versuche von Dr. Loeb Bezug genommen, so sind diese mit L bezeichnet.

2) Nach 48 St. mit Blausäure getötet, Organe normal.

In 10 weiteren Versuchen konnten wir das typische Vergiftungsbild teils durch die von Boehm und Berg angegebenen, teils durch bedeutend höhere Dosen erzeugen. Ich gebe zunächst ein typisches Beispiel:

Versuch XVII: Ein Rattenfänger von 9,5 kg Gewicht erhielt am 16. V. 11 Uhr vormittags 9,5 g Jodnatrium in 10 %iger Lösung, also 1 gr pro kg intravenös. Nach dem Aufbinden betrug die Analtemperatur 39,1° bei 100 Pulsschlägen und 64 Atemzügen. Gegen Ende der Injektion sank die Temperatur auf 38,5° bei 108 Atemzügen und 72 Pulsschlägen. Der Hund soff reichlich und begann bei aufrechtem Sitz zu schwanken. Abends zeigte sich der Hund ganz normal. Eiweiß und Zucker fehlten im Urin. Nach 12 Uhr nachts erfolgte Exitus.

Sektion: Pleura und Zwerchfell waren stark hyperämisch und teilweise hell blaurot. In der Brusthöhle fanden sich ca. 70 ccm einer trüben, bernsteingelben Flüssigkeit, die kurze Zeit nach dem Ausschöpfen zu steifer Gallerte gerann. Die Lungen waren, besonders links, blaurot gefleckt, der Luftgehalt war herabgesetzt (Anschoppung), auf der Schnittfläche zeigte sich nach Druck schaumig blutige Flüssigkeit.

Der ganze Darm war dunkelblaurot injiziert, bis auf eine 10 cm lange Strecke etwa 30 cm oberhalb des Anus, die eine grauweiße Farbe aufwies, und vor welcher der Darm auf etwa das 1½fache in einer Länge von 12 cm aufgetrieben war. Stellenweis reichlicher Luftgehalt; die Schleimhaut nicht überall gleich glatt, an einzelnen Stellen kleine Geschwürsflächen (derartige Darmbefunde sieht man auch oft normalerweise).

An der Hilusseite der Milz fielen raupenförmige, unregelmäßig verstreute Auflagerungen auf, die in einem Streifen parallel zur Längsachse des Organs zogen. Der Hund war Taenienträger.

Über meine weiteren Versuche im positiven Sinne gebe ich nur die wichtigsten Daten wieder.

Versuch XVIII: Ein Hund (Terrierart) von 6 kg erhielt am 7. VII. 11 Uhr vormittags pro kg 1 g Jodnatrium in 10 %iger Lösung intravenös. Nach der Injektion blieb der Hund während der drei ersten Stunden normal, dann reagierte er nicht mehr so leicht auf Anruf wie vorher, er wurde schläfrig, nahm aber noch Wasser und Futter zu sich. Nach 18 Stunden erfolgte der Tod. Die Sektion ergab den bekannten Befund.

In drei weiteren Versuchen (1. Vers. L.) erfolgte nach 1 g Jodnatrium pro kg der Tod unter den typischen Erscheinungen.

Die bisher angegebenen Dosen übertreffen die von Boehm um ca. 0,2 g pro kg. In einem Versuche (XXII) starb ein Tier unter pleuritischen Erscheinungen nach 0,78 g JNa pro kg. Um aber einigermaßen konstante Resultate zu erhalten, haben wir auch höhere Gaben verwandt und bekamen nach Dosen von 2 × 1,6 (L.), 1,8 und 2,16 g Jodnatrium pro kg ebenfalls das bekannte Bild.

Da gerade die hohen Dosen in isotonischer Lösung gegeben wurden, konnte eine osmotische Wirkung nicht in Betracht kommen.

Überblicken wir alle Versuchsresultate, so fielen 16 Versuche negativ aus bei Dosen von 0,88—2,00 g pro kg und zehn positiv bei Dosen von 0,78—2,16 g pro kg.

Auffallend war die Beobachtung, daß es zu gewissen Zeiten nicht gelang, ein positives Resultat zu erzielen, indem z. B. vier verschiedene Hunde innerhalb von zwei Tagen aus derselben Lösung Dosen von 1,0 g pro kg erhielten, ohne daß eine Giftwirkung auftrat, während zu anderer Zeit innerhalb weniger Tage die Resultate nur positiv ausfielen [1]). Rasseverschiedenheiten, die insofern eine Rolle zu spielen schienen, als langhaarige Tiere im allgemeinen weniger widerstandsfähig waren als kurzhaarige, können allein nicht ausschlaggebend sein.

Es wäre sodann noch auf die mehrfach beobachtete Tatsache hinzuweisen, daß Weibchen, besonders trächtige, eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Jodnatrium besitzen. Wir führen Versuch XXII. an.

Hund, langhaarig, trächtig, von 4,8 kg, erhielt 25 ccm

1) Liesegang (21) bestätigte den Befund von der Inkonstanz der Jodwirkung beim Hunde.

einer 15 %igen Jodnatriumlösung intravenös. Die Analtemperatur betrug nach einiger Zeit nur 37,3—37,4°. Am nächsten Tage machte der Hund einen kranken Eindruck und starb abends 7 Uhr.

Sektion: ca. 50 ccm Exsudat in den Pleurahöhlen. An der Leber makroskopisch nichts Pathologisches wahrnehmbar. Schilddrüsen auffallend klein.

Die bakteriologische Untersuchung, die wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Frei, Assistenten am hygienischen Institut verdanken, ergab keine Anhaltspunkte für eine Infektion. Herzblut und Milz waren steril. In der Lunge vereinzelt Sarcinen und Staphylococcen.

Trotz dieses negativen Resultats wollte ich die Annahme nicht fallen lassen, daß bei den Hunden mit positivem Ausfall eine gleichzeitige Mitwirkung bakterieller Produkte eine Rolle spielen konnte. Meine Aufmerksamkeit wurde neuerdings nach Bekanntgabe des sogenannten Wasserfehlers von Ehrlich noch mehr auf diesen Punkt gelenkt.

Ich versuchte, den sogenannten Wasserfehler durch gleichzeitige Injektion einer Jodnatriumlösung und Koliaufschwemmung nachzuahmen.

Versuch: Ein Hund von 12 kg erhielt 9,6 g Jodnatrium (= 0,8 g pro kg) in 15 %iger Lösung mit 0,02 g abgetöteter Kolibakterien intravenös, ohne daß eine besondere Störung seines Allgemeinbefindens beobachtet wurde.

Der negative Verlauf dieses Versuches kann aber nicht entscheidend sein, da beim Wasserfehler unbekannte Toxine eine Rolle spielen. Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, ihn weiter zu verfolgen.

Man könnte den Einwand erheben, daß die Tiere, die hohe Jodnatriumdosen überstanden haben, ebenfalls an Pleuritis erkrankt waren, die Erkrankung aber nicht letal endete. Wir haben uns aber mehrfach durch die physikalische Untersuchung der Brust überzeugt, daß

die Pleurahöhlen frei von Exsudat und auch von Seiten der Lungen keine krankhaften Erscheinungen vorhanden waren. Bei Tieren, die an Pleuritis starben, konnten wir gewöhnlich vorher durch Perkussion die Exsudate nachweisen. Um zu sicherem Resultat zu gelangen, töteten wir wiederholt Hunde, die 48 Stunden nach der Injektion ohne Erscheinungen waren, durch Blausäure und überzeugten uns, daß Lungenödem fehlte und die Pleurahöhlen kein Exsudat enthielten. Obiges Versuchsbeispiel XV, bei dem die Pleurahöhlen vollständig trocken gefunden wurden, mag als Beispiel dienen.

Wir legen Wert darauf, gezeigt zu haben, daß bei Verwendung der von Boehm und Berg angegebenen Dosen keinesfalls mit irgendwelcher Sicherheit das typische Krankheitsbild hervorgerufen werden kann. Inwieweit Wasserfehler oder Infektion eine Rolle spielen, konnten wir nicht entscheiden.

Neuerdings berichteten Chiari und Januschke 22.) aus dem Wiener pharmakologischen Institut, daß es ihnen gelungen wäre, die nach hohen Jodnatriumdosen auftretende Pleuritis durch gleichzeitige Kalciumzufuhr zu verhindern.

Die Autoren injizierten einem Hunde intravenös 0,8 g Jodnatrium pro kg Körpergewicht mit nachfolgender subkutaner Injektion von 1,0 g Chlorkalcium. Am nächsten Tage wurden noch zwei Dosen von je 0,5 g $CaCl_2$ injiziert. Der Tod trat nach ungefähr 21 Stunden ein. Pleura und Pericard waren trocken, Lungenödem soll gefehlt haben. Kontrollversuche werden nicht angegeben. Nach meinen Resultaten über die inkonstante Wirkung der von Boehm und Berg angegebenen Dosen muß es dahingestellt bleiben, ob beim

Fehlen der charakteristischen Pleura- und Lungenerscheinungen der Tod nicht durch das Kalcium oder durch eine bisher unbekannte Wirkung des Jodnatriums verursacht wurde.

Ihre Angaben wurden durch Verabreichung höherer Jodnatriumdosen nachgeprüft.

Versuch: Einem Hunde von 6 kg wurden von 12 Uhr 14 Min. bis 12 Uhr 17 Min. 60 ccm einer 15 %igen Jodnatriumlösung intravenös injiziert, dann 11 ccm einer 10 %igen Chlorkalciumlösung subkutan gegeben (12 Uhr 20 Min.). Am nächsten Tage machte der Hund einen kranken Eindruck. Mittelblasiges Rasseln rechts, keine Dämpfung. Nachmittags 4 Uhr Tod. In den Pleurahöhlen 18 ccm Exsudat, rechts mehr als links.

In einem weiteren Versuch wurden einem Hunde von 8,5 kg 12,75 g Jodnatrium in 15 %iger Lösung intravenös gegeben (von 4 Uhr 37 Min. bis 4 Uhr 47 Min.) und dann um 4 Uhr 52 Min. 15,5 ccm einer 10 %igen Chlorkalciumlösung subkutan injiziert. 5 Uhr 45 Min. schleimiges Erbrechen. Tod am nächsten Morgen 9 Uhr.

Sektion: In Leber starke Fettzeichnung, leicht zerreißlich, schmieriges Aussehen. In Pleurahöhlen kein Exsudat; Lungen angeschoppt, ödematös.

In dem ersten Versuch hatte ich vielleicht die Chlorkalciumdose zu klein gewählt. Jedenfalls sehen wir neben Lungenödem nur ein geringes Exsudat, was auf einer gewissen Wirkung des Chlorkalciums beruhen könnte. Im zweiten Versuch finden wir typisches Lungenödem aber keine Pleuritis, sodaß die Annahme diskutierbar ist, daß durch das Chlorkalcium die Pleuritis, nicht aber das Ödem zu verhindern ist.

Die Vermutung der Wiener Autoren kann also durch diese Befunde nur sehr bedingt gestützt werden, denn es besteht immerhin die Möglichkeit, daß die Jodnatriumdosen an und für sich überhaupt unwirksam waren und der Tod erst durch das gleich-

zeitig gegebene Chlorkalcium herbeigeführt wurde. Hier müßten neue Versuche einsetzen.

Um nun einigermaßen Aufklärung über die geschilderte Wirkung hoher Jodnatriumdosen zu bekommen, schien die Untersuchung von Interesse, ob das eingeführte Jodion nur als solches in den Geweben nachzuweisen ist oder eine organische Jodverbindung gebildet wird. Loeb hat nachgewiesen, daß das Jod bei chronischer Fütterung von Jodkalium beim Hund in Leber und Blut, (10) ebenso beim Menschen im syphilitischen Gewebe (12) nach Zufuhr von Jodnatrium zum Teil in nicht alkohollöslicher Form vorhanden war. Ein Teil des zugeführten Jodions wurde also entionisiert. In tuberkulösem Gewebe wurde das Jod nach Zufuhr von Jodalkalien nur als Jodion gefunden (11).

Ich prüfte also, wieviel Jod in dem betreffenden Organ oder Serum in alkohollöslicher Form als Jodion resp. alkohollösliche organische Verbindung, und wieviel nicht alkohollöslich, also organisch gebunden, vorhanden war.

Zu diesem Zwecke wurden gewöhnlich 1—2 g der bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz im Soxhletschen Apparate so lange (evtl. tagelang) mit absolutem Alkohol extrahiert, bis nach der letzten jodfrei gefundenen Probe noch zwei weitere auch kein Jod mehr enthielten. In der extrahierten Substanz wie in den vereinigten Extraktionsflüssigkeiten wurden die Jodbestimmungen nach der als zuverlässig bekannten modifizierten Baumannschen Methode vorgenommen.

Alles was in den Geweben als Jodion oder Jodfettsäurederivat vorhanden ist, geht in den Alkohol über,

was zurückbleibt, ist in organisch gebundener Form. etwa als Jodeiweißkörper vorhanden (cf. Loeb. 12).

Methode der Jodbestimmung: Die Organe wurden zerkleinert und teils frisch, teils nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz verbrannt. Zu je 4 g frischer resp. 1 g trockner Substanz wurden 2 g Kaliumhydrat und 10—20 ccm Wasser gesetzt. Dieses Gemenge wurde bei kleiner Flamme zur Trockne eingedampft und nach Zusatz von 2 –5 g trockenen Salpeters unter sorgfältiger Vermeidung des Glühens vollständig verbrannt. Der weiße Rückstand wurde zur kolorometrischen Jodbestimmung in Howaldsche Zylinderkolben quantitativ filtriert. Das Jod wurde durch 20—50 %ige Schwefelsäure in Freiheit gesetzt — da infolge Reduktion des bei der Veraschung zugesetzten Salpeters genügend Nitrit gegenwärtig ist — und mit 5 resp. 10 ccm Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt. In dem Kontrollglas wurden zu je 10—20 Tropfen 20 %iger Schwefelsäure und 1 %iger Natriumnitritlösung, einer der Flüssigkeitsmenge im andern Glase entsprechenden Menge Wasser und 5 resp. 10 ccm Schwefelkohlenstoff von einer 0,2 ‰igen Jodkaliumlösung soviel zugesetzt, bis der Schwefelkohlenstoff dieselbe Farbennuance wie im ersten Glase zeigt.

Tabelle I.

(Die Zahlen bedeuten mg JNa pro g Trockensubstanz.)

Organe	Versuch XXIII alkohol-		Versuch XIX alkohol-		Versuch XVIII alkohol-		Versuch XVII alkohol-	
	unlöslich	löslich	unlöslich	löslich	unlöslich	löslich	unlöslich	löslich
Serum	0,36	12,38	1,86	2,56	1,84	3,39	—	—
Lunge			1,24	1,80	1,34	1,79	1,61	1,93
Trachea mit Inhalt	1,31	2,52	—		—		—	
Gegebene Menge	1,60 g JNa pro kg		1,0 g JNa pro kg		1,0 g JNa pro kg		1,0 g JNa pro kg	
Gewicht des Hundes	6,9 kg		9,5 kg		9,5 kg		6,0 kg	
Gestorben nach	17 St.		ca. 15 St.		ca. 11 St.		ca. 15 St.	

Die Pleuritis ist wohl zum Teil auf eine Salzwirkung zurückzuführen. Der Organismus sucht sich des körperfremden Salzes nicht nur durch die normalen Sekretionsorgane zu entledigen, sondern auch durch Sekretion in Lungen- und Pleurahöhlen, wobei es zu einer Schädigung der secernierenden Zellen und damit zu Lungenödem und pleuritischen Exsudaten kommt. Nachdem wir nun aber gefunden haben, daß im Exsudat, Trachea und Lunge 34 45 % des Jods in nicht alkohollöslicher, also organischer Form vorhanden war, ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß die Bildung von Jodverbindungen in den Zellen den Zellstoffwechsel alteriert und damit den Eintritt des Lungenödems und der Pleuritis begünstigt.

Ob und wieweit vorübergehend elementares Jod vorhanden ist, läßt sich nicht entscheiden.

II. Verteilung des Jods nach Verabreichung von Jodfettsäurederivaten.

Das Studium der Verteilung des Jods und seiner Verbindungen ist nach dem Hinweis Ehrlichs auf die große Bedeutung distributiver Studien neuerdings wiederholt in Angriff genommen worden.

Frühere Arbeiten über Jodverteilung von Heubel (23), Winternitz (24) und Lesser (25) waren nicht erschöpfend und führten zum Teil zu widersprechenden Resultaten.

Die ersten ausführlichen und später wiederholt bestätigten Versuche über Jodverteilung wurden von Loeb (10) bekannt gegeben. Er stellte fest, daß Gehirn, Rückenmark, Fett und Knochenmark gewöhnlich jodfrei bleiben, und dann der Jodgehalt zunimmt von

der Leber über Lymphdrüsen, Nieren, Speicheldrüsen, Lungen zum Blut, das von der Schilddrüse noch bedeutend übertroffen wird. Mehrmalige Gaben von Jodalkalien sowie die Art der Verabreichung bleiben auf die Verteilung ohne Einfluß. Erkrankte Gewebe speichern das Jod in der doppelten bis dreifachen Menge auf wie die entsprechenden normalen.

Takemura (14) bestätigte im Tierversuch den auch von von den Velden (13) beim Menschen im karcinomatösen Gewebe erhobenen Befund, daß Carcinom- und Sarkomgewebe ähnlich wie tuberkulöses (Loeb und Michaud (11)) und syphilitisches Gewebe die injicierten Jodverbindungen im Sinne der Jacobyschen Theorie von der veränderten Verteilung von Arzneistoffen in erkrankten Geweben ablenkten. In syphilitisch erkrankten Drüsen war 3,3 mal, und wenn sie vereitert waren, sogar 6,2 mal soviel Jod wie im Blut vorhanden. Das syphilitische Gewebe enthielt den größeren Teil des gespeicherten Jods in organischer Bindung (Loeb). Takemura (6) fand bei anderen Tierarten (Maus und Ratte) denselben Verteilungsmodus wie Loeb bei Kaninchen.

Nachdem nun Loeb gefunden hatte, daß Gehirn, Fett etc. jodfrei blieben, konnte er wiederum zeigen, daß diese Organe Jod aufnahmen, wenn es in einer fettlöslichen Verbindung (Jodäthyl, Jodanilin, Jodoform) zugeführt wurde.

Loeb und v. d. Velden (1) verfolgten diese Tatsache weiter und zogen besonders therapeutisch verwertbare Körper in den Kreis ihrer Betrachtungen.

v. d. Velden (26) prüfte zunächst den Monojodisovalerianylharnstoff (Jodival), der infolge seiner schnellen Resorption und

Ausscheidung dem Jodkalium sehr nahe steht. Es ist bekannt, daß per os zugeführtes Jodkalium sowie jodierte Fettsäuren relativ ungiftig sind, letztere sogar ungiftiger als die Jodalkalien. Wiederholte Versuche haben bewiesen, daß in Form von Sajodin und Lipojodin 0,1 g Jod pro kg Tier zugeführt werden kann, ohne daß Vergiftungerscheinungen auftreten. Nach Filippi (30) sind die Dijodfettsäuren (Jodostarin) bei subkutaner Zufuhr offenbar etwas giftiger als die Ester (Lipojodin).

Eine Ausnahme macht der oben erwähnte als Jodival therapeutisch empfohlene Monojodisovalerianylharnstoff, dem eine bedeutende Giftigkeit zukommt, worüber schon v. d. Eeckhout (27) und Menne (28) berichtet haben. Bei meinen Untersuchungen fand ich, daß die von Menne und Boruttau angegebene tödliche Dosis von 0,60 g Jodival pro kg Kaninchen, die schon von Loeb auf 0,5 herabgesetzt war, bedeutend tiefer liegt.

Bei einer systematisch durchgeführten Versuchsreihe (8 Versuche) ergab sich, daß Kaninchen 0,35 g pro kg per os nicht mehr vertragen, während sie 0,30 g noch überstehen können. Die Giftigkeit des Jodivals ist demnach bedeutend größer als bisher angenommen wurde. Jodalkalien können letal wirken, wenn zirka 1,0 g Jod pro kg Tier per os zugeführt wird, während in Form von Jodival 0,164 g Jod pro kg den Tod herbeiführen. Das Jodival ist also mindestens 6mal giftiger als die Jodalkalien, und es dürfte nicht ganz zweckmäßig sein, einen solchen Körper terapeutisch als Ersatz für Jodalkalien anzuwenden. Mit Rücksicht auf diese Tatsache habe ich diese Jodverbindung nicht näher untersucht, zumal genaue Verteilungstabellen bekannt sind (v. d. Velden) (26).

Loeb und v. d. Velden (1) haben darauf hingewiesen, daß in ihren Versuchen mit Jodipin, Sajodin, Dijodfettsäuren sowie deren Salzen und Estern besonders die Lipo- und Polytropie des Lipojodins neben seinen guten Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen hervorgetreten sind.

Auf eine Reihe sich widersprechender und falscher

Angaben Boruttaus (29) in bezug auf die Verteilung von Jodverbindungen müssen wir näher eingehen.

Wir können behaupten, daß seine Taktik im „Jodkrieg", wie dieser Autor die Verhältnisse zu kennzeichnen beliebte, keine glückliche war, da sie die Jodfrage mehr verwirrte als klärte.

Schon Loeb (12) hat gezeigt, wie wahl- und kritiklos Boruttau die vorhandene Literatur verwandte, indem er die einfachsten Versuchsfehler der Autoren nicht erkannte. Auch ist darauf hingewiesen, daß Boruttau die von Loeb publizierten Versuche in seiner Arbeit zum Teil falsch wiedergegeben hat. Es ist ferner bedauerlich, daß er seine Methode des Jodnachweises nicht bekanntgibt, ebensowenig Kontrollversuche zum Beweis ihrer Zuverlässigkeit. B. gibt im ganzen 7 eigene Versuche wieder und zwar je einen nach einmaliger Zufuhr von Jodkalium, Jodglidine, Jodalbacid, selbst bereitetem Jodeiweiß und je einen chronischen Versuch mit Jodkalium, Jodglidine und Sajodin. B. kam zu dem Schlusse, daß in den lymphoiden Organen neben der Schilddrüse am meisten Jod zurückgehalten würde. Er stützte diese Behauptung durch drei Versuche, die aber, wie schon Loeb ausgeführt hat, einer Kritik nicht standhalten.

Es ist zu betonen, daß man über die Organotropie zugeführter Jodverbindungen nur dann ein richtiges Urteil gewinnt, wenn man im Versuch selbst die gleichen Gewichtsmengen verschiedener Gewebe unter sich bzgl. ihres Jodgehalts vergleicht. Das Bild ist am klarsten, wenn der Jodgehalt des Blutes als Standardwert angenommen wird. Nun ist der Versuch Boruttaus mit Sajodin überhaupt nicht zu verwerten,

da er den verhältnismäßig großen Fettreichtum der Lymphdrüsen unberücksichtigt läßt. Die Anhäufung des Jods ist hier sicher z. T. durch die Fettlöslichkeit des Sajodins zu erklären. Boruttau fand ferner in 1 Versuche nach 5tägiger Fütterung, daß in den Lymphdrüsen ungefähr ebenso viel Jod wie in den Nieren und im Blut vorhanden war. Die Lymphdrüsen können nach Loeb gelegentlich denselben Jodgehalt haben wie die Nieren; in diesem Falle hat aber Boruttau vermutlich einen zu niedrigen Wert für das Blut gefunden. Ein dritter Versuch Boruttaus ist streng genommen auch nicht zu verwerten, da der von ihm gefundene Blutwert von ihm selbst als zweifelhaft bebezeichnet wird. Neuerdings haben die amerikanischen Autoren Wells und Hedenburg (30) zu dieser kritischen Beleuchtung Loebs Stellung genommen. Sie teilen ausdrücklich mit, daß sie die Angaben Loebs bestätigen können, nicht aber die Boruttaus.

Bei ihren Untersuchungen finden W. und H. (30) nach Verabreichung von Jodkalium hie und da im Gehirn und Fett geringe Jodmengen, was im Gegensatz steht zu den Befunden von Loeb, Takemura u. a. Der Jodgehalt im Fettgewebe ist vielleicht dadurch zu erklären, daß sie in ein mit reichlichem Bindegewebe durchsetztes Fettgewebe untersuchten, was, wie wir noch sehen werden, von großer Bedeutung sein kann. Leider teilen auch diese Autoren die von ihnen angewandte Methode zur Jodbestimmung nicht mit. Aus ihren publizierten Kontrollbestimmungen, die teilweise recht gute Resultate geben, teilweise Unterschiede bis zu 63 und 83% aufweisen, geht hervor, daß sie keinesfalls zuverlässig war. Ihr Einwurf, daß die von der Heffterschen Schule modifizierte und von Loeb u. a. angewandte Methode von Baumann und Rabourdin ungenau sei, ist ungerechtfertigt, da in der Literatur wiederholt bekannt gegebene Kontrollversuche (siehe auch Loeb) zeigen, daß sehr exakte Resultate zu erzielen sind.

So hat Zoeppritz (31) noch kürzlich im hiesigen pharmakologischen Institut die Zuverlässigkeit der Methode geprüft und nach Zusatz einer ihm unbekannten Jodkalium- oder Lipojodinmenge zu Organteilen 96,6 bis 99,0 % des zugesetzten Jods wiedergefunden. Auch ich habe mich wiederholt von der Zuverlässigkeit der Methode überzeugt.

Weiter kommt Boruttau zu dem merkwürdigen Schlusse, daß auch die Neuro- und Lipotropie der aliphatischen Jod-Verbindungen relativ unbedeutend sei, und die Jodretention in Lymphdrüsen und Ausscheidungsorganen bedeutend größer sei als die im Nerven- und Fettgewebe. Nun hat aber Boruttau in seinen mitgeteilten Versuchen überhaupt niemals Fettgewebe untersucht. Seine Angabe, daß nach wiederholter Zufuhr von Jodkalium im Gehirn etwa dieselbe Jodmenge gefunden würde wie in der Lunge, steht im Widerspruch mit den Resultaten Loebs. Seine weiteren Behauptungen über den Jodgehalt des Gehirns nach Zufuhr von Jodeiweißverbindungen bedürfen dringend einer Nachprüfung. Auch die Angabe Boruttaus (32), daß die Thymus nächst der Schilddrüse den höchsten Jodgehalt aufweise, besteht nicht zu Recht.

Neuerdings hat Bachem (33) einige wenige Experimente über die Verteilung des Jodostarins, einer Dijodfettsäure, publiziert. Er findet nach Verabreichung von Jodostarin eine geringe Neurotropie und glaubt, diejenige des Lipojodins auf Grund eines einzigen Versuches, den er übrigens nicht zahlenmäßig wiedergibt, in Zweifel ziehen zu können. Loeb und von den Velden (34) haben die falschen Angaben Bachems richtig gestellt. Bachem hat offenbar übersehen, daß Lipojodin unter Abgabe eines Teils seines Jods zersetzt wird, wenn es bei höherer Temperatur in Gegenwart von Ge-

websteilen getrocknet wird. Uebrigens hat er das Fettgewebe garnicht untersucht. Er teilt ausdrücklich mit, daß ihm keine eigenen Versuche über Lipotropie zur Verfügung stehen. Er verweist deshalb auf eine Arbeit Boruttaus (32), nach dessen Versuchen die Lipotropie des Lipojodins nicht höher sein soll als die anderer Jodpräparate, ja, sie kaum erreiche. Bachem zitiert also hier Boruttau, der, wie oben ausgeführt, überhaupt niemals Versuche über Lipotropie vorgenommen hat.

Filippi (35), der auch auf die falschen Behauptungen Bachems über die Lipotropie des Lipojodins hinweist, hat sich ebenfalls mit der Lipo- und Neurotropie von Lipojodin und Jodostarin beschäftigt. Er kommt zu dem Schlusse, daß Lipojodin stärker lipotrop als Jodostarin, dieses stärker neurotrop als ersteres sei. Seine Versuche sind mit den bisherigen wie auch den meinigen nicht direkt zu vergleichen, da dieser Autor die Jodverbindungen subkutan verabreichte. Auch sind seine Versuche noch an Zahl zu gering, um bindende Schlüsse ziehen zu können. Im Harn wurde von Filippi das Jod nach subkutaner Lipojodinzufuhr nur in anorganischer Form bei verlangsamter Ausscheidung nachgewiesen, es wurde also im Organismus vollkommen abgespalten, während nach Jodostarinzufuhr ein kleiner Teil des Jods in organischer Form ausgeschieden wurde. Hinsichtlich der Ausscheidung verhielten sich die sogenannten Jodeiweißkörper bei subkutaner Zufuhr fast genau so wie die Jodalkalien, ein Befund, den auch Loeb und v. d. Velden im Gegensatz zu Boruttau erhoben haben.

Der Literaturüberblick ergibt also, daß das Stu-

dium der Jodverteilung verschiedener Jodfettsäurederivate um so mehr von Interesse ist, als die Angaben widersprechende sind.

Bei Verteilungsstudien ist bzgl. der Lipotropie der Jodverbindungen auf zwei von mir erhobene und, wie mir scheint, fundamentale Befunde hinzuweisen. Bei einzelnen, auch gleich schweren Tieren ist der absolute Fettgehalt ein sehr wechselnder und dementsprechend wird auch die in 1 g Fettgewebe gefundene Jodmenge bei der Aufnahme der lipotropen Substanzen in das Fettgewebe verschieden groß ausfallen müssen, je nachdem das Tier mehr oder weniger fettreich war. So erklärt sich die in einzelnen Versuchen gemachte Beobachtung, daß dieselbe Jodverbindung bald mehr, bald weniger lipotrop zu sein schien, weil Tiere mit verschiedenem Fettgehalt zu den Versuchen verwandt wurden.

Ferner wechselt der Gewichtsverlust, den das Fett bei seiner Aufbewahrung im Trockenschrank erleidet. Gewöhnlich liegt die Grenze zwischen 8 und 20 %, sie kann aber auch auf 50 und 75 % steigen. Folgende Tabelle gibt über die Gewichtsverluste von Fettgewebe beim Trocknen Aufschluß.

Fettgewebe frisch g	Fettgewebe trocken g	Gewichtsverlust %
37,93	Hund 34,88	1,8
34,66	„ 28,46	17,8
	Kaninchen	
10,71	8,78	18
15,45	14,04	9,1
2,90	1,36	53,1
2,13	0,53	75,0
2,54	2,26	11,0
2,05	1,87	8,7
3,67	3,32	9,5
2,65	1,86	29,0
4'24	3,76	11,0
3'60	1'18	67,0

Es wird also die in der Fetteinheit gefundene Jodmenge bei reichlichem Gehalt an Wasser (denn nur dieses dürfte beim Trocknen verloren gehen) zu klein ausfallen, wenn man frisch verbrennt, andererseits auf Rechnung des Fetts ein Plus kommen, wenn man nach dem Trocknen verbrennt. Reichliches Bindegewebe im Fett würde die Jodwerte abermals verschieben. Zuverlässige Resultate ergeben Untersuchungen aus Fettsorten mit möglichst geringem Gewichtsverlust beim Trocknen.

Diese Beobachtung liefert auch wohl den Schlüssel zu den Resultaten der amerikanischen Forscher, die nach Jodkaliumgaben u. a. im Fett Jod fanden. Stellt man sich vor, daß die von ihnen untersuchten Fettsorten

z. B. von wasserabgabefähigem Bindegewebe durchzogen waren, so war das gefundene Jod in diesem aber nicht im Fett vorhanden. Wägungen vor und nach dem Trocknen hätten sicherlich einen größeren Gewichtsverlust ergeben.

Es ist also principieller Wert auf den Hinweis zu legen, daß bei der Beurteilung des Jodgehalts des Fettgewebes einmal der verschiedene Fettreichtum der Tiere und dann der hin und wieder vorkommende und in großen Grenzen schwankende Wassergehalt des Fettes in Betracht zu ziehen ist.

Wenn man diese Befunde berücksichtigt, so ist es verständlich, daß die verschiedenen Autoren, insbesondere bei der geringen Zahl der angestellten Versuche und bei der Unkenntnis dieser vorkommenden Schwankungen irrtümliche Resultate gefunden haben. Es wird für spätere Untersucher wichtig sein, diese Gesichtspunkte beim Studium lipotroper Verbindungen (z. B. auch Bromverbindungen) zu berücksichtigen.

Ich selbst zog demgemäß aus meinen Verteilungsstudien nur Schlüsse, wenn die Tiere möglichst gleichen Fettansatz zeigten, und das Fett beim Trocknen nur einen Gewichtsverlust von 8—20 % erlitt. Andere Versuche wurden verworfen. Zu den Versuchen wurden ausgewachsene Tiere gleicher Rasse benutzt, die gleichartig ernährt waren, um in bezug auf Resorption und Verteilung möglichst dieselben Bedingungen zu haben.

Ich habe im Anschluß an die Versuche von Loeb und v. d. Velden (1) die Verteilungsverhältnisse einiger Jodfettsäurederivate studiert und gebe die nach der oben beschriebenen Methode erhaltenen Resultate wieder.

Tabelle II. Die Zahlen bedeuten

Jod gegeben in Form von	Organe	Hirn frisch	Hirn trocken	Fett fr.	Fett tr.	Leber fr.	Leber tr.
Lipojodin.	I. Hund 7,8 kg 3 Tage tgl. 0,236 g Jod pro kg. Verblutet nach weiteren 24 Stunden.	0,0045	0,021	0,12	0,15	0,05	0,217
	II. Kaninchen 3,35 kg 0,38 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,012	0,06	—		0,09	0,34
	III. Kaninchen 1,75 kg 0,39 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,022	0,083	0,14	0,56	0,09	0,37
	IV. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20 resp. 24 St.		0,17		1,08		0,34
	V. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20 resp. 24 St.		0,09		0,38		0,22
Sajodin.	VI. Kaninchen 1,97 kg 0,39 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,0049	0,022	0,01	0,04	0,20	0,76
	VII. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20 resp. 24 St.		0,03		0,05		0,8
	VIII. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,009		0,11		0,09	
	IX. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,007		0,02		0,17	
Dijodelaidinsäure.	X. Kaninchen 2,8 kg 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 24 St.	0,012	0,06	—		0,055	0,22
	XI. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20—24 St.	—			0,09		0,37
Dijodbrassidinsäure.	XII. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20–24 St.		0,03		0,14		0,44
Jodostarin.	XIII. Kaninchen 0,4 g Jod pro kg; verblutet nach 20—24 St.		0.		0,09	—	

mg Jodkalium pro g Substanz.

Niere		Lunge		Blut		Schilddrüse		Auge		Muskel	
fr.	tr.	fr.	tr.	fr.	tr.	fr.	tr.	fr.	tr.	fr.	tr.
0,02 ;	0,12	0,03 :	0,16	0,049 :	0,23	Extracte : 0,456 Extrahierte Drüse : 5,25		—		0,04 :	0,17
								Blut : Fett = 0,54 : 1,0			
0,12 :	0,51	0,14 ;	0,66	0,22 ;	1,38	1,06 ;	3,93	—		—	
—		0,12 :	0,68	0,225 ;	1,39	0,697 ;	2,14	0,013 ;	0,09	—	
								Blut : Fett = 1,61 : 1,0			
—			0,59		0,64		2,08				
								Blut : Fett = 0,59 : 1,0			
—		—			0,27		—				
								Blut : Fett = 0,71 : 1,0			
—		0,10 ;	0,55	0,178 ;	1,01		—	0,07 ;	0,61		
								fr. Blut : Fett = 17,8 : 1,0			
								Blut : Fett = 25 : 1			
—			0,72		0,9		—				
								Blut : Fett = 18 : 1			
—		—		0,17		1,06		Blut : Fett = 9,63 : 1,0			
		0,65		0,08		1,00		Blut : Fett = 50 : 1			
0,158 ;	0,84	0,134 ;	0,648	0,18 ;	0,648	0,833 ;	2,346	—		—	
—			0,60		0,82	—		Blut : Fett = 9,1 : 1,0			
—			0,52		1,20	—		Blut : Fett = 8,57 : 1,0			
—		—		—		—		Blut : Fett = 10,4 : 1,0			

Die Kaninchen bekamen pro kg immer soviel g der Substanzen, als ungefähr 0,5 g Jodkalium pro kg entsprachen mit Wasser und Dextrin verrieben per os. Die Verabreichung mit Dextrin dürfte die Resorption bis zu einem gewissen Grade beeinflussen, was beim Vergleich mit den Resultaten anderer Untersucher unter Umständen zu berücksichtigen wäre. Die Organe wurden bei 60° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

In der vorhergehenden Tabelle II[1]) sind die Versuchsresultate zusammengestellt.

In dieser Tabelle findet die von Loeb aufgestellte Verteilungsreihe erneute Bestätigung.

Bei ihrer Beurteilung muß man in Betracht ziehen, daß die Tiere nicht auf der Höhe der Jodspeicherung, sondern nach 24 Stunden verblutet wurden.

Der Versuch V gibt Aufschluß über die Jodmengen, die sich nach einiger Zeit der Lipojodindarreichung in den Organen finden, wenn man 24 Stunden nach der letzten Gabe untersucht.

Beim Sajodin sind im Fett auffallend kleine Werte gefunden. Da wir wissen, daß bei Sajodinverabreichung sehr viel Jod retiniert wird, so ist anzunehmen, daß dieser Körper evtl. erst später ins Fettgewebe dringt. Es wäre sehr gut möglich, daß die Lipotropie des Sajodins etwas ausgeprägter ist, wenn man die Organe in einem späteren Stadium untersucht, da u. U. nach 24 Stunden noch recht geringe Mengen resorbiert sein können. So fanden wir z. B. bei einem Kaninchen, dem 0,68 g Jod in Form von Sajodin gegeben waren, nach 24 Stunden im Kot und Darm noch 0,44 g Jod, während bei einem Kaninchen nach gleichgroßer Jodgabe in Form von Lipojodin sich im Kot und Darm nur noch 0,14 g Jod befanden.

Wir sehen also, daß der Ester (Lipojodin) am

1) Bei Ausführung einzelner Analysen wurde ich in liebenswürdiger Weise durch Herrn Dr. Loeb unterstützt.

meisten lipotrop ist und die Salze und Säuren bedeutend übertrifft.

III. Jod- und Schilddrüse.

Die große Bedeutung der Schilddrüse für den gesamten Organismus ist erst verhältnismäßig spät erkannt worden, obgleich schon im Jahre 1856 der Physiologe Schiff nach ihrer Entfernung bei Hunden Streckkrämpfe beobachtet hatte. Erst 1873, als der Engländer Gull das eigenartige Krankheitsbild des Myxödems genauer charakterisierte, wurde dem Studium der Schilddrüsenfunktion erneutes Interesse entgegengebracht. Die Pathologen erhoben bei Myxödem als ständigen Obductionsbefund einen verschieden starken Schwund des Schilddrüsengewebes und Ersatz desselben durch Bindegewebe. Als dann 9 Jahre später die Schweizer Chirurgen Reverdin und Kocher nach totaler Entfernung von Kröpfen ein neues Krankheitsbild, die Cachexia strumipriva beschrieben, wurde die physiologische Forschung bedeutend gefördert. In zahlreichen Tierversuchen studierte man die Funktion der Schilddrüse.

Baumann 36.) hat im Schilddrüsencolloid als einen ihm eigentümlichen Bestandteil das Jod entdeckt und auf seine physiologische Wirksamkeit aufmerksam gemacht.

Oswald 37.) fand bei seinen Untersuchungen zwei Stoffe als Bestandteile des Colloids, das jodhaltige Thyreoglobulin, welches sich wie ein Globulin verhält und das Nucleoproteid, das jodfrei ist.

Das Jodothyrin entsteht als Spaltungsprodukt aus dem Thyreoglobulin. Die Behauptung Baumanns, daß dem Jodothyrin die specifische Wirksamkeit zukommt,

ist neuerdings von Pick und Pineles 38.) bestritten worden. Nach Versuchen an thyreoektomierten Tieren erkannten sie das Jodothyrin als wirksame oder eine der wirksamen Substanzen der Schilddrüse nicht an. Demgegenüber betonen aber R. Hunt und Seidell 39.) unter Hinweis auf die zerstörende Wirkung mancher Darstellungsverfahren das Vorkommen schlechter und unwirksamer Schilddrüsenpräparate im Handel.

Es ist also sicher, daß das physiologische Vorkommen von Jod in der Schilddrüse eine Rolle spielt. Hunt und Seidell haben gezeigt, daß mit dem Jodgehalt der Schilddrüse mindestens manche ihrer Funktionen zu und abnehmen. Dabei zeigte sich, daß verschiedene Jodverbindungen verschiedene Affinität zur Schilddrüse haben. Jodkalium verhielt sich ziemlich gut thyreotrop, ihm nahe stand Sajodin, weniger thyreotrop war z. B. Jodoform. Daß der Zusammenhang zwischen Jod und Schilddrüse aber auch klinisch bedeutsam ist, darauf haben Krehl 40.) und Römheld 41.) hingewiesen, indem sie auf die Erscheinungen des schwersten Hyperthyreoidismus aufmerksam machten, wie er durch kritiklose Jodmedikation — auch beim Menschen ohne äußerlich nachweisbare Struma — hervorgerufen werden kann.

Es schien somit nicht unwichtig, zu untersuchen, ob verschieden konstituierte Jodverbindungen differente Affinitäten zur Schilddrüse haben.

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über das Verhalten der Schilddrüse nach Verabreichung kleiner Jodgaben.

Die Resultate sind so gewonnen, daß den Hunden eine Schilddrüse exstirpiert und ihr Jodgehalt pro g

Substanz bestimmt wurde. Nach 3 Tagen erhielten die Tiere ungefähr die gleichen Jodmengen in Form von Jodival, Sajodin und Lipojodin per os. Nach 24 Stunden wurde auch die zweite Schilddrüse entfernt und ihr Jodgehalt bestimmt.

		Hund 8 kg erhielt 0,05 g Jodival	Hund 7,8 kg erhielt 0,08 g Sajodin	Hung 9,7 kg erhielt 0,07 g Lipojodin	
Schilddrüse enthielt pro g Trockensubstanz	vor J-Gabe	0,68	0,31	0,31	mg JK in 1 g Substanz
	n. J-Gabe	0,96	0,44	0,47	
Gegebenes J		0,0235 g	0,0287 g	0,0287 g	
Im Urin gefundenes J		0,0089 g	0,00099 g	0,0015 g	

Es zeigt sich also die bekannte Tatsache, daß der Jodgehalt schon an und für sich bei verschiedenen Tieren ein wechselnder ist. In den zurückgelassenen Schilddrüsen hat sich der Jodgehalt je um die Hälfte des gefundenen Jodgehalts der entfernten erhöht, gleichgültig, ob das Jod als Jodival, Sajodin oder Lipojodin zugeführt wurde. Versuche nach Zufuhr von Jodion und Jodeiweißkörpern stehen aus. Im Urin des Jodivalhundes wurde verhältnismäßig mehr Jod wiedergefunden.

Auf eine besondere Affinität des in Form von Jodival zugeführten Jods zur Schilddrüse dürfte also die größere Giftigkeit dieses Präparates nicht zurückzuführen sein.

In weiteren Versuchen müßte festgestellt werden, ob in bestimmten Geweben nach Zufuhr von Jodival Jod in größeren Mengen — vielleicht in organischer Bindung — nachzuweisen ist, als nach Zufuhr von Jodalkalien.

Eine maximale Anreicherung der Schilddrüse mit Jod hat in meinen drei Versuchen nicht stattgefunden. Alle Werte bleiben hinter den von Loeb bei Kaninchen nach Verabreichung höherer Dosen gefundenen zurück. Auch in einem Versuch mit hohen Jodnatriumdosen war der Jodgehalt der Schilddrüse bedeutend höher.

In 1 g trockenen Schilddrüsengewebes des Hundes XVII[1]), der 1 g Jodnatrium pro kg erhalten hatte, finden sich 3,29 mg Jod. Davon sind in alkohollöslicher Form 0,47 mg; in alkoholunlöslicher 2,82 mg vorhanden.

Dieser Versuch zeigt also, daß nach hohen Jodnatriumdosen ungefähr 3—7 mal mehr Jod aufgenommen wird als nach kleinen Joddosen in Form der oben mitgeteilten Verbindungen.

Aus einem weiteren Versuch geht hervor, daß selbst nach wiederholter Zufuhr sehr hoher Jodnatriumdosen die Schilddrüse eine relativ geringe Menge von Jod zurückhält:

Bei Hund I., der Dosen von ca. 1,0 g, 1,5 g, 2,06 g und zuletzt von 2,4 g Jodnatrium pro kg Körpergewicht bekommen hatte, enthielt die Schilddrüse pro g Trockensubstanz 1,09 mg Jod, davon alkohollöslich 0,35 mg, alkoholunlöslich 0,74 mg.

Auffallend ist, daß der alkohollösliche Anteil fast so groß ist wie der bei Hund XVII, während der alkoholunlösliche hinter dem entsprechenden Werte bedeutend zurücksteht. Ein Teil des alkohollöslichen Jods könnte übrigens auch „Jodothyrin“ sein. (Baumann)

1) Unter den gleichen Zahlen sind die Hunde schon früher aufgeführt.

Daß der organische Anteil bei Hund I so gering ist, erklärt sich vielleicht durch eine gewisse Gewebsschädigung der Schilddrüse, die sie bei den häufigen Jodgaben sehr wohl erlitten haben kann.

Diese Versuche sollen nur eine Anregung zu weiteren Untersuchungen sein.

Wir müssen uns nun vergegenwärtigen, daß die Untersuchungsresultate nicht unbedingt die wahren Verhältnisse aufzudecken brauchen, denn es ist nicht von der Hand zu weisen, daß nach Zufuhr verschiedener Jodverbindungen die Schilddrüse in der Zeiteinheit bald mehr oder weniger Jod zurückhalten kann, um zu verschiedenen Zeitabschnitten wechselnde Mengen abzugeben.

Hier könnten nur große Versuchsserien enscheiden, in denen die Schilddrüse nach Zufuhr der verschiedenen Verbindungen in kleineren Zeitabschnitten untersucht würde.

Sodann könnte man wohl andere Werte erthalten, wenn die zurückgelassene Schilddrüse erst längere Zeit nach der Jodverabreichung untersucht würde.

Ferner ist in künftigen Versuchen auf das Colloid Rücksicht zu nehmen, da dieses jodaffine Gewebe bei verschiedenen Tieren in ungleicher Menge vorhanden ist. Der Befund, daß zwei unserer Tiere bei gleichen Ernährungsbedingungen verschiedenen Jodgehalt aufwiesen, erklärt sich wohl aus dieser Annahme. Auch wäre die Frage zu klären, wie sich der alkohollösliche und nicht lösliche Teil nach Zufuhr verschiedener Jodverbindungen verhalten.

Es wäre nicht unmöglich, daß insbesondere bei den echten Jodeiweißkörpern leichter nicht alkohollösliche

Jodverbindungen in der Schilddrüse zurückgehalten würden, und auch die absolute Menge des überhaupt zurückgehaltenen Jods eine größere wäre.

Auch die chronische Verabreichung verschiedener Verbindungen könnte differente Resultate ergeben.

Die Bearbeitung derartiger Fragestellungen würde vielleicht Aufschluß geben, ob Zeit und Art der Verabreichung verschiedener Jodverbindungen mit der Funktion der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen sind. Durch richtige Wahl und Dosierung könnten wir dann möglicherweise in die glückliche Lage kommen, den sogenannten experimentellen Jodbasedow künftig zu vermeiden.

Zusammenfassung:

Meine Versuchsresultate sind kurz folgende:

I. Über die Giftwirkung hoher J Na-Dosen.

Durch die von Boehm und Berg als tödlich angegebene Dosen von 0,76—0,80 g pro kg Hund werden Lungenödem und Pleuritis nur sehr inkonstant erzeugt. Erst bei Dosen von ca. 1,5 g pro kg kann man ein einigermaßen konstantes Resultat erwarten, aber selbst Dosen von 2,0 g Jodnatrium können überstanden werden.

Für die wechselnde Empfindlichkeit sind wohl Rasseverschiedenheiten verantwortlich zu machen; ob Infektion oder der sogenannte Wasserfehler eine Rolle spielen, vermochte ich nicht zu entscheiden.

Durch die gleichzeitige Injektion von Natriumnitrit wird die toxische Wirkung des Jods nicht beeinflußt.

In den speziell erkrankten Organen, Lunge und

Trachea, wie auch der Pleuraflüssigkeit, ist ein Teil des Jods organisch gebunden.

Diese organische Bindung des Jods kann mit einer krankhaften Veränderung der Zellen in Zusammenhang gebracht werden.

Den Versuchen von Chiari und Januschke, die experimentelle Jodvergiftung durch Chlorcalcium zu verhindern, kommt keine Beweiskraft zu, da die Autoren zu geringe Jodnatriumdosen verwandt haben; unsere eigenen Versuche mit höheren Joddosen lassen eine Wirkung des Calciumions auf die Jodpleuritis, nicht aber auf das Lungenödem, möglich erscheinen.

II. Über Verteilung von Jodfettsäurederivaten.

Bei Verabreichung einmaliger Dosen an Kaninchen und Verblutung der Tiere nach 20—24 Stunden hat sich ergeben, daß der untersuchte Ester (Lipojodin) ausgeprägter neuro- und lipotrop war als die Säuren (Dijodelaidinsäure, Jodostarin, Dijodbrassidinsäure) und das untersuchte Salz (Sajodin).

III. Der Monojodisovalerianylharnstoff (Jodival) ist bedeutend (ca. 6mal) giftiger als die Jodalkalien.

IV. Über Jodanreicherung in der Schilddrüse.

Bei Zufuhr etwa den therapeutischen Dosen beim Menschen entsprechender Jodmengen in Form von Sajodin, Jodival und Lipojodin zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in bezug auf die Jodanreicherung in der Schilddrüse. Diese ist keine maximale, da nach Zufuhr hoher Jodnatriumdosen bis zu 7mal mehr zurückgehalten werden kann.

Der alkoholunlösliche Teil kann das 6fache des alkohollöslichen betragen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdocenten Dr. O. Loeb für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Prof. W. Heubner für sein Interesse zu danken.

Literatur.

1. Loeb und v. d. Velden: „Ueber die Grundlagen der internen Therapie mit Jodfettsäurederivaten". (Therap. Monatshefte, 25, 1911, S. 209.)
2. Binz: „Toxikologisches über Jodpräparäte". (Virchows Arch. Bd. 62, S. 124.)
3. Kämerer: Virchows Archiv. Bd. 59, pag. 459.
4. Buchheim: „Ueber die Wirkung des Jodkaliums". (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie. 3, 1875, S. 109.)
5. Sartisson: „Ein Beitrag zur Kenntnis der Jodkaliwirkung". (Dissertation. Dorpat 1866.)
6. Ehrlich: Charité Annalen. X. Jahrgang.
7. Röhmann uud Malachowski: Therap. Monatshefte. 3, 1889, S. 301.
8. Binz: „Vorlesungen der Pharmakologie" 1891.
9. Anten: „Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkalis im menschlichen Harn". (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 48, 1902, S. 331.)
10. Loeb: „Jodverteilung nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen". (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 56, 1907, S. 320.)
11. Loeb und Michaud: „Ueber die Verteilung des Jods bei tuberkulösen Tieren". (Bioch. Ztschr. 3, 1907, S. 307).
12. Loeb: „Ueber Jodverteilung im syphilitischen Gewebe". (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, 1912, S. 108 u. Verhdl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Arch. Karlsruhe 1911, II. T., 2. Hälfte, S. 483.)
13. v. d. Velden: „Zur Jodverteilung unter pathologischen Verhältnissen". (Biochem. Ztschr. IX.)

14. Takemura: „Ueber Jodspeicherung im Gewebe von Tumoren“. (Hoppe-Seylers Ztschr. für physiol. Chemie, 73, 1911.)
15. Heffter: „Ueber Jodwirkung“. (Medizin. Klinik 6, 1910, S. 298.)
16. Bröking: „Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse stomachal zugeführten anorganisch und organisch gebundenen Jodes beim Mensch.“ (Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie 8, 1911, S. 125.)
17. Winternitz: „Ueber Jodipin, Sajodin, Jodalkalien und Jodwirkung.“ (Therap. Monatshefte 23, 1909 S. 409.)
18. Heubner: „Ueber Jodwirkung“. (Therap. Monatshefte 23, 1909, S. 545.)
19. Boehm und Berg: „Beiträge zur Pharmakologie des Jods“. II. Teil. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5, 1876, S. 337.)
20. Sgalitzer: „Kritische Versuche zur Beurteilung der Jodalkaliwirkung“. (Arch. internationale de Pharmakoldyn. et de Thérapie. 18, 1908, S. 285.
21. Liesegang: Verhdl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Arch. Karlsruhe 1911. II. T., 2. Hälfte, S. 484.
22. Chiari und Januschke: „Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze“. (Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 65, 1911, S. 120.)
23. Heubel: „Pharmakologische Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Körperorgane zur Jodkaliresorption“. (J. D, Dorpat 1865.)
24. Winternitz: „Ueber Jodfette und ihr Verhalten im Organismus nebst Untersuchungen über das Verhalten von Jodkali in den Geweben des Körpers“. (Hoppe-Seylers Ztschr. 24, S. 144.
25. Lesser: „Ueber das Verhalten der Jodpräparate, speziell des Jodkalis und Jodipins im Organismus.“ (Arch. f. Dermatologie und Syphilis 64, S. 91.)
26. v. d. Velden: „Weitere Beiträge zur Jodverteilung.“ (Biochem. Ztschr. 21, S. 123.)
27. v. d, Eeckhout (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 56, 1907.
28. Menne: „Ueber die pharmakologischen Eigenschaften des Jodivals.“ (I.-D. Bonn 1909.)
29. Boruttau: „Ueber das Verhalten der organischen Halogenverbindungen im Organismus.“ (Ztschr. f. exp. Path. u. Therapie 8, 1911, S. 418.)

30. Wells u. Hedenburg: Studies on the Biochemistry and Chemotherapy of tuberculosis: I. The permeability of tubercles for jodin compounds and proteins. (The Journ. of Infekt. Diseases Vol. XI, No. 3. Sep.-Abdr.)
31. Zoeppritz: „Der Jodgehalt menschlicher Ovarien.“ (Münch. Med. Wochenschr. 50, 1912, S. 1898.)
32. Boruttau: „Kriterien des therapeutischen Wertes organischer Jodpräparate.“ (Deutsche Medizin. Wochenschrift 37, 1911, No. 43.)
33. Bachem: „Jodostarin, ein neues organisches Jodpräparats.“ (Münch. Med Wochenschr. 58, 1911, No. 41 u. 50.)
34. Loeb u. v. d. Velden: Bemerkuugen zu Bachems Artikel über Jodostarin. Münch. Med. Wochenschr. 1911, No. 49.
35. Filippi: „Nuove ricerche sopra alcuni praeparati organici dell' Jodio.“ (Arch. d. Farmacol. sperim. 14, 1912, S. 1.)
36. Baumann: „Ueber das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper.“ 1. Mitteilung. (Hoppe-Seylers Ztschr. f. phys. Chemie 21 u. 22, Münch. Med. Wochenschr. 1896.)
37. Oswald: Zeitschr. f. physiol. Chemie 32 u. Biochem. Centr. Bl. 1, S. 249.
38. Pick u. Pineles: „Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse.“ (Ztschr. f. exp. Path. u. Therapie 7. 1910, S. 518)
39. Hunt u. Seidell: Public. Health and Marine-Hospital. Service of the U. St. Hyg. Lab. Bulletin, No. 47 u. Journ. of Pharmacol. and exper. Therap. 2, 1910, S. 15.
40. Krehl: „Rat zur Vorsicht bei Gebrauch des Jods.“ (Münch. Med. Wochenschr. 57, 1910, S. 2449.)
41. Römheld: „Gefahren der Jodmedikation, Jodempfindlichkeit und Jodbasedow.“ (Med. Klinik 6, 1910. Heft 49.)

Lebenslauf.

Ich, August Strangmeyer, bin am 4. August 1885 als Sohn des Kanzleisekretärs H. Strangmeyer und seiner Gemahlin Therese, geb. Placidus, in Hildesheim geboren. Dort besuchte ich erst die frühere Bürgerschule, dann das Kgl. Andreas-Realgymnasium. Nach erlangtem Reifezeugnis studierte ich in Göttingen und Berlin Medizin und bestand Vor- und Staatsexamen 1908 und 1910 in Göttingen. Als Medizinalpraktikant war ich teils an der chirurgischen Poliklinik und am pharmakologischen Institut in Göttingen, teils am Stadtkrankenhause in Nordhausen, wo ich nach meiner Approbation noch längere Zeit als Assistent geblieben bin. Vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit am Göttinger pharmakologischen Institut.